·论著·

血清白介素 6、空腹血糖水平与冠心病及不良心血管事件关系的研究

林小梅[1]，祖姆热提·阿布都克依木[1]，马春晖[2]，徐梦鸽[1]，马巨星[1]，李霞[1*]

1.830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 新疆医科大学第五附属医院全科医学科
2.830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 新疆医科大学第五附属医院急诊医学科
*通信作者：李霞，主任医师，E-mail：urmqlx@126.com

【摘要】 **背景** 冠心病（CHD）是全世界的主要公共卫生负担之一。虽然已经制定了相应治疗策略，但 CHD 仍然是全球发病和死亡的主要原因。CHD 诊断主要依靠冠脉造影或冠脉增强 CT，然而基层医院设备不足，早期诊断及对预后的判断相对困难，故寻找相对简便、易获得的实验室指标，有利于为基层医生诊治 CHD 提供依据。**目的** 探讨血清白介素 6（IL-6）、空腹血糖（FPG）水平与 CHD 患者冠脉狭窄程度、临床分型、病变支数及不良心血管事件的关系。**方法** 纳入 2020 年 9—11 月就诊于新疆医科大学第五附属医院的 CHD 患者为研究对象，收集受试者的一般资料与实验室检查结果。依据 Gensini 积分评分标准，将患者得分结果按中位数分为轻度狭窄组（A 组，Gensini 积分≤ 33.25 分，*n*=40）和中重度狭窄组（B 组，Gensini 积分 >33.25 分，*n*=40）。根据冠脉造影结果，将患者按照病变支数分为单支病变组（*n*=28）、双支病变组（*n*=21）及多支病变组（病变支数≥ 3，*n*=31）。根据患者临床分型，将患者分为稳定型心绞痛组（*n*=34）和急性冠脉综合征组（*n*=46）。采用 Spearman 秩相关分析探索血清 IL-6、FPG 与患者相关资料的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者的生存曲线，生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。采用单因素及多因素 COX 比例风险回归分析探究 CHD 患者不良心血管事件发生风险的影响因素。绘制 IL-6 预测不良事件发生的受试者工作特征曲线（ROC 曲线）。**结果** A 组 IL-6、FPG 低于 B 组，多支病变组 IL-6 高于单支病变组，FPG 高于双支病变组，急性冠脉综合征组 IL-6、FPG 高于稳定型心绞痛组，差异有统计学意义（*P*<0.05）。Spearman 秩相关分析结果显示，血清 IL-6 与临床分型、冠脉病变支数、Gensini 积分、性别、TG、FPG 有相关性，FPG 与临床分型、冠脉病变支数、Gensini 积分、年龄、IL-6 有相关性（*P*<0.05）。将患者按 IL-6 表达水平中位数（45.8 ng/L）分为 IL-6>45.8 ng/L 组（*n*=39）和 IL-6 ≤ 45.8 ng/L 组（*n*=41），FPG 以正常值上限（6.1 mmol/L）作为分组标准，将患者分为 FPG>6.1 mmol/L 组（*n*=36）和 FPG ≤ 6.1 mmol/L 组（*n*=44）。Log-rank 检验结果显示，IL-6>45.8 ng/L 组不良心血管事件发生率高于 IL-6 ≤ 45.8 ng/L 组（76.9% 对 36.6%；c2=16.075，*P*<0.001）、FPG>6.1 mmol/L 组不良心血管事件发生率高于 FPG ≤ 6.1 mmol/L 组（69.4% 对 45.5%；c2=4.292，*P*=0.038）。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示 IL-6 是患者发生不良心血管事件的影响因素〔*HR*=2.396，95%*CI*=（1.203~6.054）*P*<0.05〕。IL-6 预测患者发生不良心血管事件的 ROC 曲线下面积为 0.769〔95%*CI*（0.658~0.880）〕，最佳截断值为 40.97 ng/L，灵敏度为 0.867，特异度 0.683。**结论** 血清 IL-6、FPG 水平与 CHD 及其不良预后相关，血清 IL-6 是 CHD 患者不良心血管事件的发生风险的独立危险因素。

【关键词】 冠心病；不良心血管事件；白介素 6；空腹血糖；影响因素分析
【中图分类号】 R 541.4 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0403

Study on the Correlation of Serum Interleukin-6 and Fasting Blood Glucose with Adverse Cardiovascular Events

LIN Xiaomei[1]，*ZUMURETIi Abudukiyimu*[1]，*MA Chunhui*[2]，*XU Mengge*[1]，*MA Juxing*[1]，*LI Xia*[1]
1.Department of General Practice，the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830011，China
2.Department of Emergency Medicine，the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University，Urumqi 830011，China

基金项目：国家自然科学基金项目（81960073）
引用本文：林小梅，祖姆热提·阿布都克依木，马春晖，等. 血清白介素 6、空腹血糖水平与冠心病及不良心血管事件关系的研究[J]. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0403.［www.chinagp.net］
LIN X H，ZUMURETIi A，MA C M，et al. Study on the correlation of serum interleukin-6 and fasting blood glucose with adverse cardiovascular events［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.
本文数字出版日期：

*Corresponding author: LI Xia, Chief physician; E-mail: urmqlx@126.com

【Abstract】 **Background** Coronary heart disease (CHD) is one of the major public health burdens in the world. Although treatment strategies have been developed, but CHD remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. The diagnosis of CHD mainly relies on coronary angiography or contrast-enhanced computed tomography. However, due to the lack of equipment in primary hospitals, early diagnosis and prognosis judgment are relatively difficult. Therefore, the search for relatively simple and easy-to-obtain laboratory indicators is conducive to providing basis for primary care physicians to diagnose and treat CHD. **Objective** To investigate the correlation of serum interleukin-6 (IL-6) and fasting blood glucose (FPG) levels with the degree and clinical classification of coronary stenosis, number of lesions and adverse cardiovascular events in patients with CHD. **Methods** CHD patients admitted to the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from September to November 2020 were included as the study objects, and their general data and laboratory test results were collected. According to Gensini score criteria, the patients were divided into the mild stenosis group (group A, Gensini score ≤ 33.25 points, n=40) and moderate and severe stenosis group (group B, Gensini score>33.25 points, n=40) based on the Gensini scoring criteria. According to the results of coronary angiography results, patients were divided into the single-vessel lesion group (n=28), double-vessel lesion group (n=21) and multi-vessel lesion group (number of lesion branch ≥ 3, n=31) based on the number of lesions. According to the clinical classification, patients were divided into stable angina group (n=34) and acute coronary syndrome group (n=46). Spearman rank correlation analysis was used to explore the relationship of serum IL-6, FPG with relevant data of patients. Survival curves of patients were plotted using the Kaplan-Meier method, and the comparison of survival curves was performed by Log-rank test. Univariate and multivariate COX proportional hazard regression analyses were used to explore the factors influencing the risk of adverse cardiovascular events in patients with CHD. The receiver operating characteristic (ROC) curve of IL-6 predicting the occurrence of adverse events was plotted. **Results** IL-6 and FPG in group A were lower than those in group B, IL-6 in the multi-vessel lesion group was higher than that in the single-vessel lesion group, FPG was higher than that in double-vessel lesion group, and IL-6 and FPG in acute coronary syndrome group was higher than that in stable angina group, with statistical significance (P<0.05). Spearman rank correlation analysis showed that serum IL-6 was correlated with clinical type, number of coronary lesions, Gensini score, gender, TG and FPG, and FPG was correlated with clinical type, number of coronary lesions, Gensini score, age and IL-6 (P<0.05). The patients were divided into IL-6>45.8 ng/L group (n=39) and IL-6 ≤ 45.8 ng/L group (n=41) according to the median IL-6 expression level (45.8 ng/L), and the upper limit of normal FPG (6.1 mmol/L) was used as the grouping standard to divide the patients into FPG>6.1 mmol/L group (n=36) and FPG ≤ 6.1 mmol/L group (n=44). Log-rank test results showed that the incidence of adverse cardiovascular events in IL-6>45.8 ng/L group was higher than that in IL-6 ≤ 45.8 ng/L group (76.9% vs. 36.6%; c2=16.075, P < 0.001), FPG>6.1 mmol/L group had a higher incidence of adverse cardiovascular events than FPG ≤ 6.1 mmol/L group (69.4% vs. 45.5%; c2=4.292, P=0.038). Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that IL-6 was a significant factor in adverse cardiovascular events [HR=2.396, 95%CI=(1.203-6.054), P<0.05]. The area under ROC curve of IL-6 for predicting adverse cardiovascular events was 0.769 (95%CI (0.658-0.880), the best optimal value was 40.97 ng/L, with the sensitivity and specificity of 0.867 and 0.683. **Conclusion** Serum IL-6 and FPG levels are associated with CHD and its poor prognosis. Serum IL-6 is an independent risk factor for adverse cardiovascular events in patients with CHD.

【Key words】 Coronary disease; Adverse cardiac events; Interleukin-6; Fasting plasma glucose; Root cause analysis

冠心病（coronary heart disease，CHD）为我国常见的慢性病之一，其高患病率及致死率一直威胁着人类身心健康。然而传统危险因素仅解释了部分 CHD 发生原因，越来越多的研究发现炎症反应是 CHD 发生和进展中的关键驱动因素[1]。炎症反应中所涉及的各种炎症因子及相关通路不仅参与CHD进程中动脉斑块的启动，也加剧局部内皮细胞凋亡、单核细胞聚集以及新生血管生成，导致斑块形成、破裂和脱落，引发心肌局部缺血或梗死。在众多炎症因子中，白介素（IL）6 是血管炎症级联反应主要参与者。据报道，抑制 IL-6 释放可以降低相关炎症反应及血管内皮损伤，达到控制 CHD 病程进展的作用[2]。此外，糖尿病及糖尿病前期已被证明与心血管疾病独立相关。在妊娠妇女体内，血糖作为连续变量与胎儿特定心脏畸形概率具有直接相关性[3]。同时，高糖状态还可以加剧血管内皮细胞凋亡[4]。因此，空腹血糖（FPG）水平上升可在一定程度上增加人群的 CHD 患病风险。目前多数研究仅表明血清 IL-6 水平、糖尿病与冠脉狭窄程度相关[5-7]。本文通过分析血清 IL-6、FPG 水平与 CHD 血管病变严重程度、临床分型及不良心血管事件之间的关系以探讨炎症因子、血糖水平在 CHD 发病中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入 2020 年 9—11 月就诊于新疆医科大学第五附属医院的 CHD 患者为研究对象。纳入标准：（1）年龄≥ 18 岁；（2）参照《稳定性冠心病基层诊疗指南（2020 年）》[8] 中关于 CHD 的诊断标准，即经冠脉造影检查发现心外膜下冠状动脉直径狭窄 >50%，且患者有典型心绞痛症状或无创性检查显示患者有心肌缺血证据。排除标准：（1）急慢性感染性疾病；（2）心肌炎、心肌病及进展期肾脏疾病、肝脏疾病等；（3）自身免疫性疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤；（4）近 3 个月内曾接受大手术或发生脑血管意外及卒中。本研究按照赫尔辛基宣言进行，经新疆医科大学第五附属医院医学伦理委员会批准（伦理审批号：XYDWFYLSH-2022-042）。受试者均了解本实验内容并签署知情同意书。最终纳入 80 例患者，其中男 31 例，女 41 例，平均年龄（63.7±10.8）岁，稳定型心绞痛患者 34 例，急性冠脉综合征患者 46 例。

1.2 研究方法

1.2.1 患者入院后第 2 天采集空腹 2 mL 静脉血液样本，静置 30 min 后 2 000 r/min 离心 20 min（离心半径 13.5 cm），收集上清液，快速冻存于 -20 ℃冰箱。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清 IL-6 水平，所选试剂盒由上海酶联生物有限公司提供。操作步骤严格按照 ELISA 试剂盒上要求进行。

1.2.2 收集受试者的一般资料：性别、年龄、BMI、收缩压（SBP）、舒张压（DBP）、吸烟情况、高血压、糖尿病病史、冠脉造影结果；收集受试者实验室检查结果：血清 IL-6、FPG、三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白（LDL-C）等。血脂水平及 FPG 由新疆医科大学第五附属医院检验科采用贝克曼 LX-20 全自动生化分析仪检测。血压由专业医护人员使用医用电子血压计，测量前患者休息 5 min，取坐位测量右肱动脉血压 2 次（每次间隔时间为 1 min），结果取平均值[9]。

1.2.3 吸烟定义为每日吸 1 支及以上香烟或烟草制品，且总时长 >1 年。高血压定义为在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次测量诊室血压，收缩压≥ 140 mmHg 和 / 或舒张压≥ 90 mmHg[9]。糖尿病定义为 FPG ≥ 7.0 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖≥ 11.1 mmol/L[10]。

1.2.4 采用 Gensini 积分法[11] 评定冠脉狭窄程度。Gensini 积分法将冠脉分为 14 段，总分为各节段狭窄程度与对应的权重系数（狭窄程度：0 ~ 25%=1，26% ~ 50%=2，51% ~ 75%=4，76% ~ 90%=8，91% ~ 99%=16，100%=32；狭窄部位：左主干 =5，左前降支近段 =2.5，回旋支近段 =2.5，前降支中段 =1.5，右冠状动脉、前降支远段、回旋支远段、回旋支中段、左心室后侧支、钝缘支动脉、第一对角支、心尖支 =1.0，第二对角支 =0.5）乘积之和，通常 Gensini 积分越高代表冠状动脉狭窄程度及 CHD 严重程度越重。

1.2.5 依据 Gensini 积分评分标准，将患者得分结果按中位数分为轻度狭窄组（A 组，Gensini 积分≤ 33.25 分，n=40）和中重度狭窄组（B 组，Gensini 积分 >33.25 分，n=40）。根据冠脉造影结果，将患者按照病变支数分为单支病变组（n=28）、双支病变组（n=21）及多支病变组（病变支数≥ 3，n=31）。根据患者临床分型，将患者分为稳定型心绞痛组（n=34）和急性冠脉综合征组（n=46）。

1.2.6 患者出院后第 6、12、18 及 24 个月进行门诊随访或电话随访，随访终点为患者发生不良心血管事件（包括心源性死亡、复发性心肌梗死和靶血管血运重建及心力衰竭），并记录发生终点事件的时间点，末次随访时间为患者出院后 2 年。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用 ANOVA 方差分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验，计数资料以相对数表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析探索血清 IL-6、FPG 与患者相关资料的关系。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者的生存曲线，生存曲线的比较采用 Log-rank 检验。采用单因素及多因素 COX 比例风险回归分析探究 CHD 患者不良心血管事件发生风险的影响因素。绘制 IL-6 预测不良事件发生的受试者工作特征曲线（ROC 曲线）。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 Gensini 积分分组患者一般资料及实验室检查结果比较

A 组与 B 组性别、年龄、BMI、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、吸烟、糖尿病及高血压病比例比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；A 组 IL-6、FPG 低于 B 组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 1。

2.2 不同病变支数分组患者血清 IL-6、FPG 水平比较

3 组患者血清 IL-6、FPG 水平比较，差异有统计学意义（P<0.05），其中多支病变组 IL-6 高于单支病变组，FPG 高于双支病变组（P<0.05），见表 2。

2.3 不同临床分型分组患者血清 IL-6、FPG 水平的比较

急性冠脉综合征组患者血清 IL-6、FPG 高于稳定型心绞痛组，差异有统计学意义（P<0.05），见表 3。

表 1 两组患者一般资料及实验室检查结果比较

Table 1 Comparison of general data and laboratory test results between the two groups

分组	例数	性别（男/女）	年龄（岁）	BMI（kg/m²）	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）
A 组	40	20/20	62.1 ± 10.0	25.4 ± 2.9	4.08 ± 1.02	1.69 ± 0.74	2.47 ± 0.83	1.46 ± 0.29
B 组	40	26/14	65.4 ± 11.5	25.1 ± 3.1	4.26 ± 1.19	1.81 ± 1.46	2.64 ± 1.05	1.47 ± 0.28
F（χ^2）值		1.841[a]	0.216	0.099	1.538	4.533	3.612	0.127
P 值		0.175	0.171	0.674	0.478	0.646	0.431	0.895

分组	IL-6（ng/L）	FPG（mmol/L）	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	吸烟〔例（%）〕	糖尿病〔例（%）〕	高血压〔例（%）〕
A 组	40.64 ± 17.30	6.07 ± 1.86	130 ± 16	79 ± 12	13（32.5）	31（77.5）	12（30.0）
B 组	52.09 ± 15.03	7.35 ± 2.68	132 ± 25	77 ± 14	15（37.5）	29（72.5）	13（32.5）
F（χ^2）值	0.999	4.787	1.334	0.435	0.220[a]	0.267[a]	0.058[a]
P 值	0.002	0.015	0.652	0.481	0.639	0.606	0.809

注：[a]为 χ^2 值，TC= 总胆固醇，TG= 三酰甘油，LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇，IL-6= 白介素 6，FPG= 空腹血糖，SBP= 收缩压，DBP= 舒张压。

2.4 血清 IL-6、FPG 水平与 CHD 患者资料的相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示，血清 IL-6 与临床分型、冠脉病变支数、Gensini 积分、性别、TG、FPG 有相关性，FPG 与临床分型、冠脉病变支数、Gensini 积分、年龄、IL-6 有相关性（P<0.05），见表 4。

2.5 患者随访结果分析

对 CHD 患者进行为期 2 年随访，发生不良心血管事件共计 45 例。将患者按 IL-6 表达水平中位数（45.8 ng/L）分为 IL-6>45.8 ng/L 组（n=39）和 IL-6 ≤ 45.8 ng/L 组（n=41），FPG 以正常值上限（6.1 mmol/L）作为分组标准，将患者分为 FPG>6.1 mmol/L 组（n=36）和 FPG ≤ 6.1 mmol/L 组（n=44）。Log-rank 检验结果显示，IL-6>45.8 ng/L 组不良心血管事件发生率高于 IL-6 ≤ 45.8 ng/L 组（76.9% 对 36.6%；χ^2=16.075，P<0.001）、FPG>6.1 mmol/L 组不良心血管事件发生率高于 FPG ≤ 6.1 mmol/L 组（69.4% 对 45.5%；χ^2=4.292，P=0.038），差异有统计学意义。见图 1、图 2。

2.6 患者发生不良心血管事件影响因素的单因素与多因素 COX 比例风险回归分析

以患者是否发生不良心血管事件为因变量（赋值：否 =0，是 =1），以性别（赋值：女 =0，男 =1）、年龄（赋值：≤ 65 岁 =0，>65 岁 =1）、临床分型（赋值：稳定型心绞痛 =0，急性冠脉综合征 =1）、冠脉病变支数（赋值：单支病变 =0，双支及多支病变 =1）、Gensini 积分（赋值：≤ 33.25=0，>33.25=1）、IL-6（赋值：≤ 45.8 ng/L=0，>45.8 ng/L=1）、FPG（赋值：≤ 6.1 mmol/L=0，>6.1 mmol/L=1）为自变量，纳入单因素 Cox 比例风险回归分析，结果显示年龄、冠脉病变支数、Gensini 积分、IL-6 和 FPG 是患者发生不良心血管事件的影响因素（P<0.05）。将单因素分析中差异有统计学意义的结果纳入多因素 Cox 比例风险回归分析（赋值同上），

表 2 不同病变支数患者血清 IL-6、FPG 水平的比较

Table 2 Comparison of serum IL-6 and FPG in patients with different numbers of lesions

分组	例数	IL-6（ng/L）	FPG（mmol/L）
单支病变组	28	41.30 ± 18.09	6.36 ± 2.09
双支病变组	21	46.38 ± 16.74	5.68 ± 1.29
多支病变组	31	50.93 ± 15.60[a]	7.73 ± 2.83[b]
F 值		2.417	5.672
P 值		0.031	0.003

注：[a]表示与单支病变组比较 P<0.05，[b]表示与双支病变组比较 P<0.05。

表 3 不同临床分型分组患者血清 IL-6、FPG 水平的比较

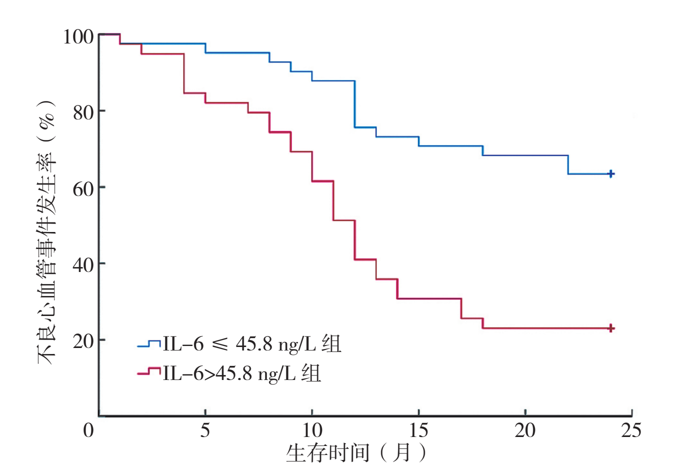
Table 3 Comparison of serum IL-6 and FPG levels in patients with different clinical subtypes

分组	例数	IL-6（ng/L）	FPG（mmol/L）
稳定型心绞痛组	34	38.40 ± 15.63	5.85 ± 1.54
急性冠脉综合征组	46	52.25 ± 15.84	7.35 ± 2.70
F 值		0.083	11.214
P 值		<0.001	0.002

表 4 血清 IL-6、FPG 水平与 CHD 患者资料的相关性分析结果

Table 4 Results of correlation analysis of serum IL-6, FPG levels with general data of CHD patient

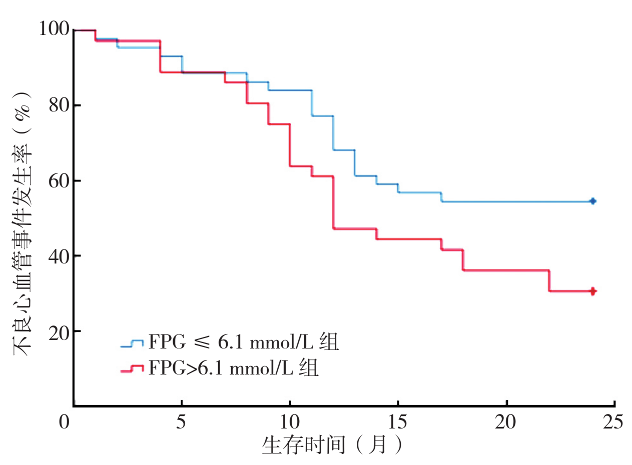
指标	IL-6		FPG	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
临床分型	0.403	<0.001	0.312	0.005
冠脉病变支数	0.243	0.030	0.254	0.023
Gensini 积分	0.389	<0.001	0.289	0.009
性别	-0.234	0.037	0.016	0.889
年龄	0.043	0.707	0.254	0.023
TC	0.038	0.740	0.110	0.330
TG	0.259	0.021	0.147	0.194
LDL-C	0.107	0.347	0.051	0.655
HDL-C	-0.185	0.101	-0.078	0.492
IL-6			0.235	0.036
FPG	0.235	0.036		



注：IL-6= 白介素 6。

图 1 不同 IL-6 水平复合终点事件发生率比较

Figure 1 Comparison of the incidence of complex endpoint events at different IL-6 levels



注：FPG= 空腹血糖。

图 2 不同 FPG 水平复合终点事件发生率比较

Figure 2 Comparison of the incidence of complex endpoint events at differen FPG levels

结果显示 IL-6 是患者发生不良心血管事件的影响因素（P<0.05），见表 5、表 6。

2.7 血清 IL-6 对患者发生不良心血管事件的预测价值

绘制 IL-6 预测患者发生不良心血管事件的 ROC 曲线，结果显示 IL-6 预测患者发生不良心血管事件的 ROC 曲线下面积为 0.769〔95%*CI*（0.658~0.880）〕，最佳截断值为 40.97 ng/L，灵敏度为 0.867，特异度 0.683，见图 3。

3 讨论

CHD 是指冠状动脉血液流受限引起的心肌缺血、缺氧或坏死性疾病，动脉粥样硬化引起的动脉内膜的不对称局部增厚是血流受限的主要原因。尽管对血脂和高血压等传统危险因素进行了有效治疗，但 CHD 仍然是造成我国人口死亡和残疾的主要原因[12]。研究发现，血清 IL-6 水平可预测动脉病变的严重程度和斑块的脆弱性及进展[13]。且单次测定 IL-6 高于 1 ng/L 时可以使动脉粥样硬化性心血管疾病评分检测心血管疾病的准确性提高 38%[14]。本研究表明血清 IL-6 水平与临床分型、冠脉病变支数及冠脉狭窄严重程度有相关性，这与以往相关研究报道一致[15]。区分稳定型心绞痛与急性冠脉综合征（包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等）的标准是冠脉内的斑块是否为易损斑块。易损斑块的主要病理特征包括巨噬细胞浸润、局部炎症反应、大脂质核心和薄纤维帽。薄纤维帽抵御炎症侵袭能力弱，斑块

表 5 患者发生不良心血管事件影响因素的单因素 COX 比例风险回归分析结果

Table 5 Univariate COX proportional hazards regression analysis of the influencing factors of adverse cardiovascular events in patients

变量	β	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*HR* 值	95%*CI*
CHD 临床分型	0.865	0.464	3.478	0.062	2.375	（0.957~5.895）
冠脉病变支数	1.558	0.504	9.558	0.002	4.750	（1.769~12.756）
Gensini 积分	1.609	0.490	10.793	0.001	5.000	（1.914~13.061）
年龄	0.932	0.464	4.037	0.045	2.538	（1.023~6.298）
性别	-0.182	0.457	0.159	0.690	0.833	（0.340~2.042）
IL-6	1.182	0.320	13.659	<0.001	3.260	（1.742~6.100）
FPG	1.003	0.472	4.523	0.033	2.727	（1.082~6.876）

表 6 患者发生不良心血管事件影响因素的单因素 COX 比例风险回归分析结果

Table 6 Multivariate COX proportional risk regression analysis of factors affecting adverse cardiovascular events in patients

变量	β	*SE*	Wald χ^2 值	*P* 值	*HR* 值	95%*CI*
冠脉病变支数	0.853	0.483	3.114	0.078	2.347	（0.910~4.772）
Gensini 积分	0.079	0.438	0.033	0.857	1.082	（0.459~1.231）
年龄	0.454	0.309	2.156	0.142	1.574	（0.859~2.884）
IL-6	0.874	0.352	6.181	0.013	2.396	（1.203~6.054）
FPG	0.100	0.055	3.355	0.067	1.105	（0.993~2.554）

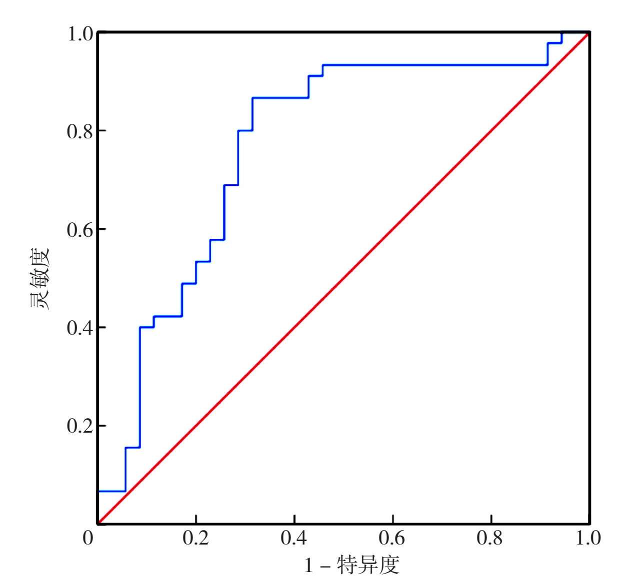


图 3 血清 IL-6 水平预测 CHD 预后的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of serum IL-6 level predicting the prognosis of CHD

发生破裂及内出血风险较高，导致 CHD 病情进展。故本研究证明了血清 IL-6 水平或许与斑块稳定性相关。研究发现，血清 IL-6 水平是心血管疾病死亡的预测因子，其水平升高与长期心血管死亡风险增加有关[16]。本研究进一步表明血清 IL-6 水平高表达可增加 CHD 患者不良心血管事件的发生风险，可预测不良心血管事件的发生。

IL-6 是急性炎症反应中常用的参考指标，由 IL-6 基因编码并由某些免疫和非免疫细胞分泌的炎症介质，是一种参与免疫、感染和炎症机制以及中枢神经系统生理功能的细胞因子[17]。IL-6 主要作用于血管内皮，通过 Janus 激酶信号转导与转录激活因子 3（JAK/STAT3）通路、核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）通路，直接激活或抑制相应靶基因转录，上调 TNF-α、IL-6、血管 - 细胞粘附分子 -1 和细胞间黏附分子 -1，促进单核细胞、内皮细胞黏附并且向内皮下转移，催化和放大炎症反应和毒性作用，促进冠脉斑块发生[18]。吴坤等[19]发现在心肌缺血患者中，血清 IL-6 水平增高会引起心脏容积、心室舒张晚期血流流速 / 舒张早期血流流速（A/E）等值增加，以及左心室射血分数的降低。这是由于在心肌缺血再灌注期间，心肌细胞释放 IL-6，其通过 Ca2+/ 钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ依赖性激活 STAT3，诱导心肌细胞肥大，引起明显的左心室肥大和舒张期松弛受损[20]。动物实验发现，IL-6 的基因缺失减轻了小鼠的心脏纤维化和功能障碍[21]。遗传性 IL-6 信号传导缺陷降低了克隆造血中的心血管风险，抑制 IL-6 表达能延缓小鼠动脉粥样硬化的发展[22]。此外，导致不良心血管事件发生风险增加更可能是由炎症进展介导的，ALMUWAQQAT 等[23]证明心血管细胞再生能力降低与全身炎症标志物增加有关。最新 CANTOS 试验也发现，抑制 IL-6 信号传导可降低不良心血管疾病的发生风险[24]。本研究提示，血清 IL-6 水平可用于预测 CHD 患者 2 年内不良心血管事件的发生风险，且 IL-6 ≥ 40.97 ng/L 时发生风险高。故监测血清 IL-6 水平可为临床工作中患者病情变化提供预警。

除了炎症因子 IL-6 对心脏的影响外。血清高葡萄糖水平也可调节心肌细胞、成纤维细胞和心脏巨噬细胞中的多种细胞内信号通路，这些信号通路通过活化 NF-κB 促进 IL-6 的表达[20]。WANG 等[7]对 298 名接受冠状动脉造影的 CHD 患者随访血管造影发现，与血糖正常患者相比，FPG 受损和糖尿病患者的 Gensini 积分以及患病血管数量增加更明显，冠状动脉病变的进展也更迅速。本研究进一步证明血清 FPG 水平与 CHD 临床分型、冠脉病变支数、Gensini 积分及 IL-6 水平呈正相关，血清 FPG 水平是 CHD 患者发生心血管不良事件的危险因素。内皮细胞是心脏脉管系统的核心组成部分，当其暴露于高葡萄糖水平时，可激活 IκB 激酶 β 和 NF-κB 信号传导，促进炎症因子表达的上调、胰岛素敏感性降低和一氧化氮产生减少，使得内皮屏障功能受损，冠状动脉内皮完整性被破坏，从而引起内皮下脂质堆积，管腔发生狭窄[20]。而当冠状动脉发生狭窄时，心肌供血不足，在缺血缺氧状态下，内皮细胞自身调控增强糖酵解以满足自身对能量及物质代谢的需求。过度增加的血清葡萄糖在缺血缺氧条件下无法充分代谢，过度增强的糖酵解会进一步抑制线粒体的氧化呼吸链，使活性氧、乳酸和某些蛋白酶活性增加，破坏细胞外基质，导致炎细胞浸润血管壁从而加剧冠脉狭窄程度[25]。这表明 FPG 受损存在时，其对冠状动脉的危害就已经出现。因此，血清 FPG 高表达可提示 CHD 患者预后不良。

由于本实验所纳入研究的样本量较少，导致组间差异性相对较弱，后期应进行更大样本量、多中心、前瞻性的研究；其次只纳入了血清 IL-6、FPG 水平，后期应完善糖耐量实验、糖化血红蛋白及多种炎症因子的测定，进一步探讨炎症、糖代谢与 CHD 的关系。

综上所述，炎症因子 IL-6、FPG 水平在 CHD 病情评估中具有重要作用。二者均与 CHD 临床分型、冠脉狭窄程度及冠脉病变支数相关，血清 IL-6、FPG 高表达增加了 CHD 患者再发不良心血管事件的风险，且血清 IL-6 可预测 CHD 患者不良心血管事件的发生风险。

作者贡献：林小梅负责论文撰写；林小梅、马春晖、马巨星、徐梦鸽负责实验数据收集和整理；马春晖负责数据的处理；祖姆热提·阿布都克依木、李霞共同提出总体研究目标的制定。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] HAN W X，WEI Z J，ZHANG H L，et al. The association between sortilin and inflammation in patients with coronary heart disease [J]. J Inflamm Res，2020，13: 71-79. DOI: 10.2147/JIR.S240421.

[2] RIDKER P M，MACFADYEN J G，THUREN T，et al. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis [J]. Eur Heart J，2020，41（23）: 2153-2163. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz542.

[3] PRIEST J R，YANG W，REAVEN G，et al. Maternal midpregnancy glucose levels and risk of congenital heart disease in offspring [J]. JAMA Pediatr，2015，169（12）: 1112-1116. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2831.

[4] HSU P C，HUANG J C，TSAI W C，et al. Tumor necrosis factor receptor superfamily member 21 induces endothelial-mesenchymal transition in coronary artery endothelium of type 2 diabetes mellitus [J]. Biomedicines，2022，10（6）: 1282. DOI: 10.3390/

biomedicines10061282.

[5] 卢天孟，陈晓铭. 冠心病合并2型糖尿病患者血糖、血脂指标变化及其临床意义[J]. 湖南师范大学学报：医学版，2022，19(4)：94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2022.04.026.

[6] MONDESIR F L，BROWN T M，MUNTNER P，et al. Diabetes，diabetes severity，and coronary heart disease risk equivalence: reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS)[J]. Am Heart J，2016，181: 43-51. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.08.002.

[7] WANG H，TANG Z S，LI X，et al. Angiographic evaluation of the effects of glucose metabolic status on progression of coronary artery lesions in patients with coronary artery disease[J]. J Diabetes，2014，6(6)：541-546. DOI: 10.1111/1753-0407.12188.

[8] 中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等. 稳定性冠心病基层诊疗指南（2020年）[J]. 中华全科医师杂志，2021，20(3)：265-273. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210120-00079.

[9] 中国高血压防治指南修订委员会，高血压联盟（中国，中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会，等. 中国高血压防治指南（2018年修订版）[J]. 中国心血管杂志，2019，24(1)：24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南（2020年版）[J]. 中华内分泌代谢杂志，2021，37(4)：311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.

[11] 方德，付文琴，陈贤中. 血清NLRP3、IL-1Ra、IL-1水平与冠心病相关性的临床研究[J]. 心电与循环，2022，41(4)：331-334. DOI: 10.12124/j.issn.2095-3933.2022.4.2021-4617.

[12] ZHOU M，WU J，TAN G. The relation of circulating cell division cycle 42 expression with Th1，Th2，and Th17 cells，adhesion molecules，and biochemical indexes in coronary heart disease patients[J]. Ir J Med Sci，2022，191(5)：2085-2090. DOI: 10.1007/s11845-021-02836-4.

[13] KAMTCHUM-TATUENE J，SABA，HELDNER M R，et al. Interleukin-6 predicts carotid plaque severity，vulnerability，and progression[J]. Circ Res，2022，131(2)：e22-e33. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320877.

[14] WAINSTEIN M V，MOSSMANN M，ARAUJO G N，et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography[J]. Diabetol Metab Syndr，2017，9: 67. DOI: 10.1186/s13098-017-0266-5.

[15] MOHAMMAD-REZAEI M，AHMADI R，RAFIEI A，et al. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF-A[J]. Mol Biol Rep，2021，48(5)：4263-4271. DOI: 10.1007/s11033-021-06441-7.

[16] GAGER G M，BIESINGER B，HOFER F，et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome[J]. Vascul Pharmacol，2020，135: 106806. DOI: 10.1016/j.vph.2020.106806.

[17] GHANEMI A，ST-AMAND J. Interleukin-6 as a metabolic hormone[J]. Cytokine，2018，112: 132-136. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.06.034.

[18] ZEGEYE M M，LINDKVIST M，FÄLKER K，et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells[J]. Cell Commun Signal，2018，16(1)：55. DOI: 10.1186/s12964-018-0268-4.

[19] 吴坤，梁晓娜，王玲玲，等. 冠心病心肌缺血患者心功能与血清生化指标的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志，2021，29(5)：428-432. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.05.012.

[20] WENZL F A，AMBROSINI S，MOHAMMED S A，et al. Inflammation in metabolic cardiomyopathy[J]. Front Cardiovasc Med，2021，8: 742178. DOI: 10.3389/fcvm.2021.742178.

[21] ZHAO L，CHENG G M，JIN R M，et al. Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction[J]. Circ Res，2016，118(12)：1918-1929. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308688.

[22] BICK A G，PIRRUCCELLO J P，GRIFFIN G K，et al. Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis[J]. Circulation，2020，141(2)：124-131. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044362.

[23] ALMUWAQQAT Z，HWAN KIM J，GARCIA M，et al. Associations between inflammation，cardiovascular regenerative capacity，and cardiovascular events: a cohort study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2021，41(11)：2814-2822. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316574.

[24] GEORGAKIS M K，MALIK R，BURGESS S，et al. Additive effects of genetic interleukin-6 signaling downregulation and low-density lipoprotein cholesterol lowering on cardiovascular disease: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization analysis[J]. J Am Heart Assoc，2022，11(1)：e023277. DOI: 10.1161/JAHA.121.023277.

[25] 杜冬阳，蔡晓萌，侯浩然，等. 血管内皮细胞葡萄糖代谢异常在冠心病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2021，29(6)：548-552. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2021.06.017.

（收稿日期：2023-04-24；修回日期：2023-08-04）
（本文编辑：邹琳）